



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **21 JUIN 2001**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**cerfa**  
N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

**Important** Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 190600

|  |                      |  |  |
|--|----------------------|--|--|
| REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>30 MARS 2001</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0104370</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI<br>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>30 MARS 2001</b> |                      | <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE.</b><br><br>BREESE-MAJEROWICZ<br>3 avenue de l'Opéra<br>75001 PARIS   |  |
| <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> 11812FR   |                      |  |  |
| <b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie  |                      |  |  |
| <b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>  |                      | <b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>  |  |
| Demande de brevet  |                      | <input checked="" type="checkbox"/>  |  |
| Demande de certificat d'utilité  |                      | <input type="checkbox"/>   |  |
| Demande divisionnaire  |                      | <input type="checkbox"/>   |  |
| Demande de brevet initiale<br>ou demande de certificat d'utilité initiale  |                      | N° _____<br>N° _____   | Date ____/____/____<br>Date ____/____/____ |
| Transformation d'une demande de brevet européen<br>Demande de brevet initiale  |                      | <input type="checkbox"/><br>N° _____   | Date ____/____/____                        |
| <b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b><br><br>COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE               |                      |  |  |
| <b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>   |                      | Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br>Pays ou organisation _____ N° _____<br>Date ____/____/____<br><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |  |
| <b>5 DEMANDEUR</b>   |                      | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»  |  |
| Nom ou dénomination sociale  |                      | ANTIALIS   |  |
| Prénoms  |                      |  |  |
| Forme juridique  |                      | S.A.R.L.   |  |
| N° SIREN   |                      | . . . . .  |  |
| Code APE-NAF   |                      | . . . .  |  |
| Adresse  | Rue                  | 106 chemin des Fontanelles   |  |
|  | Code postal et ville | 31500  | TOULOUSE                                   |
| Pays   |                      | France   |  |
| Nationalité  |                      | Française  |  |
| N° de téléphone (facultatif)   |                      |  |  |
| N° de télécopie (facultatif)   |                      |  |  |
| Adresse électronique (facultatif)  |                      |  |  |



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

|  |                      |  |       |                  |
|--|----------------------|--|-------|------------------|
| REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>30 MARS 2001</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0104370</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI |                      | Réservé à l'INPI   |       | DB 540 W /190500 |
| <b>Vos références pour ce dossier :</b><br><i>(facultatif)</i>   |                      | 11812FR  |       |                  |
| <b>6 MANDATAIRE</b>  |                      |  |       |                  |
| Nom  |                      | BREESE   |       |                  |
| Prénom   |                      | Pierre   |       |                  |
| Cabinet ou Société   |                      | BREESE-MAJEROWICZ  |       |                  |
| N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel  |                      |  |       |                  |
| Adresse  | Rue                  | 3 avenue de l'Opéra  |       |                  |
|  | Code postal et ville | 75001  | Paris |                  |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i>  |                      | 01 47 03 67 77   |       |                  |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i>  |                      | 01 47 03 67 78   |       |                  |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i>   |                      | office@breese.fr   |       |                  |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b>   |                      |  |       |                  |
| Les inventeurs sont les demandeurs   |                      | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>  |       |                  |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>  |                      | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)   |       |                  |
| Établissement immédiat ou établissement différé  |                      | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>  |       |                  |
| Paiement échelonné de la redevance   |                      | <b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b><br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non  |       |                  |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>  |                      | <b>Uniquement pour les personnes physiques</b><br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i><br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i> |       |                  |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes  |                      |  |       |                  |
| <b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)<br>BREESE Pierre<br>921038                                   |                      | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b><br>  |       |                  |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

|  |                             |                            |               |
|--|-----------------------------|----------------------------|---------------|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | 11812FR                    |               |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             |                            |               |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  |                             |                            |               |
| COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE  |                             |                            |               |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>  |                             |                            |               |
| ANTIALIS S.A.R.L.<br>106 chemin des Fontanelles<br>31500 TOULOUSE<br>France  |                             |                            |               |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                             |                            |               |
| <b>Nom</b>   |                             | LORIA                      |               |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Emile                      |               |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 31 rue du Docteur Arlaud   |               |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 31500                      | TOULOUSE      |
| <b>Société d'appartenance (facultatif)</b>   |                             |                            |               |
| <b>Nom</b>   |                             | TERRASSE                   |               |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Gaëtan                     |               |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 149 rue Anatole France     |               |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 71230                      | SAINT-VALLIER |
| <b>Société d'appartenance (facultatif)</b>   |                             |                            |               |
| <b>Nom</b>   |                             | TREHIN                     |               |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Yves                       |               |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 106 chemin des Fontanelles |               |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 31500                      | TOULOUSE      |
| <b>Société d'appartenance (facultatif)</b>   |                             |                            |               |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                             |                            |               |
| Le 3 avril 2001  |                             |                            |               |
| BREESE Pierre 921038   |                             |                            |               |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

5 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-  
ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU  
MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE.

10 La présente invention concerne de nouvelles  
compositions pharmaceutiques pour la prévention et le  
traitement de l'allergie. Les allergies constituent un  
fléau dont souffre 25% de la population mondiale. Ce  
nombre est en augmentation en liaison avec une évolution  
15 de la toxicité de l'environnement (poussière, aliments,  
véhicule automobile). En outre, le risque pour un  
individu de souffrir d'allergie augmente en cas  
d'antécédents allergiques chez les parents.

20 Le mécanisme biologique de l'allergie peut  
être décrit comme une réaction anormalement amplifiée  
suite à l'entrée de l'allergène dans l'organisme. Les  
événements ci-après sont responsables de la réaction:

- identification de l'allergène par  
l'organisme,
- 25 - sécrétion de cytokines en réponse à la  
pénétration des allergènes,
- transformation des cellules Th1 en  
cellules Th2, avec apparition de clones spécifiques à  
l'antigène,
- 30 - les cellules Th2 synthétisent des  
Interleukines 4 et 13, responsables de l'aggravation des  
symptômes allergiques par la recrudescence de la  
synthèses des IgE ,
- la phase terminale de la réaction est la  
35 libération d'histamine et sérotonine avec un effet  
recruteur sur les clones Th2,

5                               - réaction d'auto-entretien toxique et inflammatoire, même en dehors d'une stimulation antigénique.

10                           Les cellules présentatrices d'antigène (CPA: macrophages cellules dendritiques, lymphocytes B) participent à la réaction d'hypersensibilité par une coopération cellulaire fondamentale pour entraîner la réaction immune. L'allergie appartient à la classe des  
15 réactions de défense contre le non soi. Les principaux allergènes sont les acariens(80%) et les pollens (20%).

                              Les réactions d'auto-stimulation de clones CPA spécifiques ont un effet sur le niveau général de  
20 libération d'histamine et sérotonine avec pour conséquence d'aggraver la symptomatologie générale clinique.

                              Le niveau de recrutement de nouvelles  
25 cellules sécrétant des IgE est ainsi accru facilitant alors l'explosion des signes cliniques lors de la pénétration d'un nouvel allergène dans l'organisme. Ceci peut être observé chez l'atopique où les réactions allergiques sont violentes du fait d'un niveau élevé de  
30 clone Th 2 favorisant la synthèse d' IgE.

                              La réaction générale observée du fait de la pénétration du nouvel allergène n'est pas due à la toxicité de celui-ci, mais tout simplement au fait qu'il  
35 existe un niveau de déclenchement des phénomènes allergiques très bas favorisé par les autres sensibilisations.



5

L'allergie est une réaction due à une hypersynthèse des immunoglobulines IgE. La réaction inflammatoire affecte principalement la sphère respiratoire et ORL, avec une focalisation pathologique au niveau du nez, des poumons et de la peau. Les pathologies associées à l'allergie sont invalidantes et souffrent du manque d'efficacité du traitement classique. Il n'y a pas de stratégie préventive et les moyens curatifs sont insuffisants ou mal utilisés.

15

Le traitement usuel de la maladie allergique consiste, dans un premier temps, en la reconnaissance de l'allergène responsable: acariens, pollen, moisissures, aliments. Dans un deuxième temps, on édicte des mesures d'éviction. Dans un troisième temps, un traitement est proposé dont le focus s'effectue sur l'organe cible qui apparaît symptomatique: traitement ORL sur une rhinite, traitement antiasthmatique si la sphère atteinte est la sphère respiratoire, traitement dermatologique si l'atteinte est cutanée.

25

En cas d'échec des mesures précédentes, on peut proposer des mesures thérapeutiques isolées ou complémentaires par le choix d'une immunothérapie spécifique (pollen spécifique, acarien spécifique, moisissures spécifiques). La complexité du traitement mis en route empêche une adhésion à ce dernier. La succession de thérapeutiques est un facteur d'échec patent des traitements.

35

5                   La présente invention a précisément pour but  
d'offrir de nouveaux moyens de traitement des allergies à  
la fois préventif et curatif.

10                   Ce but est atteint en traitant les deux  
versants principaux de la réaction immune:

- d'une part, l'amont de la réaction  
immune, qui après présentation de l'antigène aux CPA  
aboutit à une synthèse accrue des IgE responsables de  
l'auto recrutement des cellules de l'immunité et

15

- d'autre part, l'aval de la réaction  
immune, qui aboutit à la libération des médiateurs  
préformés essentiellement l'histamine et responsables de  
la symptomatologie clinique finale.

20

L'utilisation éventuellement conjointe d'un  
inhibiteur de la synthèse d'histamine permet de réduire  
la concentration de celle-ci et améliore ainsi  
l'efficacité thérapeutique de la composition  
pharmaceutique selon l'invention.

25

En conséquence, l'invention a plus  
particulièrement pour objet une composition  
pharmaceutique anti-allergique comprenant (i) au moins un  
allergène et (ii) au moins un composé antihistamique, et  
éventuellement (iii) un inhibiteur de synthèse  
d'histamine, dans un véhicule pharmaceutiquement  
acceptable.

30

35

Avantageusement, ledit allergène est choisi  
parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs  
d'acariens capables d'induire une réaction immune. En  
effet, les travaux réalisés dans le cadre de l'invention  
ont consisté à utiliser des antigènes ubiquitaires

5 d'acariens. Ces antigènes sont présents en quantité importante dans l'environnement et sont à l'origine du développement des réactions allergiques dans le monde. Deux acariens, *D. Ptérynyssinus* (DP) et *D. Farinae* (DF) sont les plus représentés dans l'environnement mondial.

10 L'invention envisage tout particulièrement comme allergène, une cystine protéase porteuse de l'antigénicité qui est identique à 90 % pour ces deux acariens. Les séquences epigénique et en acides aminés de la cystine protéase de *D. Ptérynyssinus* (DP) sont  
15 représentées dans la liste de séquences en annexe respectivement sous les numéros SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2.

20 Les allergènes mis en œuvre dans les compositions de l'invention peuvent être, soit des extraits obtenus à partir de matériel biologique brut, soit des protéines totalement ou partiellement purifiées, éventuellement produites par génie génétique, ou par synthèse peptidique.

25 Ainsi, l'invention concerne encore comme allergène, des épitopes peptidiques de la cystine protéase. Il a en effet été mis en évidence trois parties épitopiques constituant des déclencheurs de la réaction  
30 immune. Il s'agit des trois peptides de séquences suivantes:

RMQGGCGSCN (SEQ ID NO : 3)

QPNYHAVNIV (SEQ ID NO : 4)

WTVRNSWDT (SEQ ID NO : 5)

35 et leurs possible analogues.

5 Les séquences des épitopes protéiques cités plus haut peuvent contenir des amorces ainsi que des séquences supplémentaires en acides aminés ou des substitutions facilitant leur accrochage au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

10

L'invention envisage donc tout spécialement des compositions pharmaceutiques comprenant comme allergène l'un au moins de ces trois peptides.

15

Ces épitopes peptidiques sont strictement identiques chez DF, DP, ainsi que chez d'autres acariens, car porteurs de la fonction enzymatique de la cystine protéase. Leur lipophilie, ainsi que le fait qu'elles supportent la fonction enzymatique, expliquent que ces parties épitopiques sont constantes d'une espèce d'acariens à une autre et qu'elles sont le siège d'une réaction immune générale.

20

L'utilisation de ces parties, soit sous forme de protéines cyclisées, soit sous forme épigénique, voire sous la forme de leur ARN, doit induire une tolérance à l'antigène naturel et diminuer le niveau général de la réaction immune amont.

25

La cyclisation des épitopes et/ou l'inclusion des motifs épigéniques dans une séquence plus importante permet une amélioration de la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Cette amélioration de la présentation permettra une présentation des antigènes et des épitopes au CMH et par ce biais va déclencher la réaction immune de tolérance. En effet, les antigènes doivent au préalable être remaniés par les CPA. La forme épitopique simple ne permet pas un remaniement par les CPA car,

30

35

5 d'une manière générale, seule une protéine plus longue  
que 10 acides aminés peut être découpée et présentée par  
les CPA aux lymphocytes T.

10 Ces peptides peuvent être associés à tout  
vecteur pharmaceutiquement acceptable par exemple de  
nature phospholipidique.

15 Lorsqu'il s'agit des épigènes, ces derniers  
peuvent être amorcés par la séquence de nucléotides  
suivante : 5'GCGGCGGCG 3' (SEQ ID NO : 6).

20 La réaction contrôlée du switch TH2/TH1  
induite par cette protéine ou son épigène peut également  
se faire par d'autres méthodes en particulier avec les  
amorces de nucléotides selon la séquence suivante 5'  
TGAGCGGCGGCG 3' (SEQ ID NO : 7), ainsi que toute autre  
méthode permettant le contrôle amont du switch TH2/TH1.

25 Il est ainsi possible d'intégrer les épigènes  
correspondant aux épitopes de DP/DF avec une séquence  
d'amorces de nucléotides de séquence (SEQ ID NO : 7) en  
alternant ladite séquence (SEQ ID NO : 7) et un épitope  
de façon à intégrer les trois épitopes majeurs de DP/DF  
pris ensemble ou séparément.

30 L'intégration des épitopes pris ensemble  
conduit à avoir un ensemble constitué d'une séquence  
d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) un premier  
épitope majeur, une séquence d'amorces de nucléotides  
35 (SEQ ID NO : 7), un deuxième épitope majeur, une séquence  
d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7), un troisième  
épitope majeur.

5 L'intégration des épitopes pris séparément conduit à mixer trois ensembles constitués chacun d'une séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) et d'un épitope majeur. Cette intégration des épitopes avec une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence  
10 suivante (SEQ ID NO : 7) doit améliorer l'efficacité de présentation des épiènes DP/DF aux lymphocytes T. Par cette présentation améliorée, les épiènes de DP/DF vont stimuler le switch TH1 et donc abaisser le niveau de réaction allergique.

15 L'utilisation de ces épitopes, ou d'une solution permettant le switch TH1/TH2 telle les amorces de nucléotides selon la séquence (SEQ ID NO : 7) d'une part, et leur association avec un composé anti-histaminique et éventuellement un inhibiteur de la  
20 synthèse d'histamine, d'autre part, constituent une solution efficace et innovante de prévention et traitement de l'allergie.

En conséquence, les compositions de  
25 l'invention comprennent une quantité efficace d'au moins un allergène comme défini précédemment sans présager du rôle de cet allergène dans la symptomatologie du patient.

Cette approche permet d'aborder d'une manière  
30 globale la maladie allergique sans se préoccuper de la spécificité de l'allergène. En effet, la composition selon l'invention permet de traiter un niveau de réactivité immune et non de proposer une immunothérapie spécifique.

35 La mise en œuvre de l'allergène, sous les différentes formes décrites ci-dessus, dans les

5 compositions selon l'invention, permet d'induire une  
tolérance à l'antigène naturel et diminue le niveau  
général de la réaction immune amont. Cependant, comme  
indiqué précédemment, l'allergène ne peut à lui seul  
guérir l'allergie car subsiste la réaction terminale  
10 toxique et inflammatoire qui s'auto-entretient en  
l'absence de stimulation antigénique. Cette réaction doit  
également être traitée en bloquant la phase terminale de  
l'allergie. Le blocage des récepteurs à l'histamine est  
la voie effectrice principale. Ce blocage doit  
15 s'effectuer sur un temps suffisamment long pour qu'un  
retour (feed-back) négatif sur la synthèse de ces  
récepteurs s'effectue également. Les antihistaminiques  
sont les molécules anti-récepteurs de choix pour bloquer  
cette réaction terminale. Ainsi, les compositions de  
20 l'invention comprennent, outre l'allergène, un composé  
anti-histaminique et éventuellement un inhibiteur de la  
synthèse de l'histamine. A titre de composés anti-  
histaminiques, on peut citer: la bromphéniramine, la  
cétirizine, la fexofénadine, la cyproheptadine, la  
25 dexchlorphéniramine, la hydroxizine, le kétotifène, la  
loratadine, la méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine,  
l'ébastine, l'astémizole, la carbinoxamide,  
l'alimémazine, la buclizine, le chlorhydrate de cyclizine,  
la doxylamine.

30 Comme indiqué ci-dessus, l'allergie  
s'accompagne également d'une synthèse accrue d'histamine  
qui est également une cause d'auto-entretien de la  
réaction inflammatoire terminale. Cette synthèse  
d'histamine peut éventuellement être contrôlée pour  
35 améliorer l'efficacité de la composition pharmaceutique  
proposée précédemment. Ce contrôle passe par l'inhibition  
de la synthèse de l'histamine. En conséquence, les

5 compositions de l'invention comprennent une quantité efficace d'un composé antihistaminique qui peut être associé éventuellement à un inhibiteur de la synthèse de l'histamine. Ainsi les voies terminales effectrices de la cascade finale de la réaction allergique. La voie terminale de synthèse et de stimulation des récepteurs à l'histamine doit ainsi être bloquée d'une manière globale pour une efficacité améliorée de la composition.

15 Les compositions selon l'invention permettent de disposer d'une nouvelle approche allergénique constituant une vaccination préventive du développement des maladies allergiques. L'objectif étant de faire retrouver à l'organisme une homéostasie de défense silencieuse par rapport à son environnement.

20 Les compositions selon l'invention comprennent une quantité d'allergènes de l'ordre de 1 à 1500  $\mu\text{g}$  et avantageusement de 10 à 150  $\mu\text{g}$ . Dans le cas des peptides, chacun de ceux-ci est avantageusement présent dans des proportions de l'ordre de 1 à 1500  $\mu\text{g}$  de façon à freiner la réaction immunologique aboutissant à une synthèse accrue des IgE.

30 Le composé anti-histaminique est présent dans les compositions de l'invention dans une proportion de l'ordre de 1 à 2000 mg.

35 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous une forme pour l'application transdermique, par exemple une pommade pour l'enfant, pour l'administration orale, par exemple lyoc à



5 libération lente, ou encore des comprimés gastro-résistants ou des gommes. Il peut aussi s'agir de spray ou de collyre, ou de formes galéniques à délitement programmé en mucosal et secondairement per os.

10 Ainsi, les compositions de l'invention se prêtent à différents modes d'administration choisis en adaptation avec le profil pathologique du patient et son âge. Pour les enfants, la forme patch ou la forme sirop ou comprimé à sucer. Les autres formes collyre ou  
15 injection peuvent également être utilisées. Chez l'adulte, toutes les formes galéniques sont envisageables.

L'intérêt d'une forme couplée permet également une simplicité thérapeutique, une adhésion au  
20 traitement simplifiée et donc au final une meilleure réussite des traitements.

Cette solution permet également de prévenir la maladie allergique et pas seulement des états  
25 pathologiques patents. Les enfants de parents allergiques pourraient être la cible majeure de ces traitements de prévention. Il en résulte moins de durée d'hospitalisation, moins de traitement antibiotique et une qualité de vie améliorée. En effet le switch TH2/TH1  
30 doit intervenir le plus précocément possible pour être efficace, car chez le nourrisson c'est la voie TH2 qui est prédominante, responsable d'une hyperactivité à l'environnement. La bascule TH2/TH1 doit être précoce pour être le plus durable possible car la stimulation  
35 antigénique par les antigènes de l'environnement (acariens, et bactéries) sont des stimulateurs de la voie TH2.

5

Ainsi, la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la réaction d'hypersensibilité allergique.

10

Avantageusement la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous une forme galénique à délitement programmé en mucosale ou sub linguale et secondairement *per os*.

15

La composition pharmaceutique selon l'invention est également utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique, au traitement ou à la prévention de l'asthme allergique de la rhinite allergique de l'eczéma atopique et allergique

20

Enfin, la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du nourrisson et de l'adulte

25

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des observations cliniques concernant le traitement de patients allergiques selon le tableau cité plus loin.

30

Ces observations ont été effectuées sur une centaine de patients, auxquels on a administré une composition selon l'invention associant au moins un allergène et un composé anti-histaminique.

35

5 Les patients ont un âge compris entre 7 et 60 ans. Ils présentent au moins un test positif acarien ou pollen, testé par prick test, ainsi qu'une symptomatologie de rhinite ou d'asthme depuis au moins un an.

10 Le profil pathologique des patients est classé selon la typologie suivante comprenant trois catégories descriptives: l'inflammation, la sécretion et l'élément figuré.

- Seul l'examen clinique permet de classer  
15 l'inflammation. On considère qu'il y a inflammation quand l'examen des muqueuses ou des organes cibles présente une coloration rouge signant ainsi un phénomène inflammatoire.

- La sécrétion concerne l'observation d'un  
20 exudat purulent ou non qui atteint un organe cible (muqueuses, peau, etc.).

- L'élément figuré est une modification de la structure de l'organe considéré qui peut se présenter sous plusieurs formes pathologiques. On ne tient compte  
25 que de la présence de cette modification sans entrer dans le détail de cette modification.

Le classement de la gravité pathologique se fait sur 4 niveaux distinguant l'intensité de l'atteinte selon une classification allant de 1 à 4, sous forme de  
30 fraction 1/4, 1/2 ou de nombre entier.

Ainsi, selon ce classement, une notation de  $\frac{1}{4}$  signifie une atteinte de l'organe cible compris entre 0 et inférieure à  $\frac{1}{4}$ . Pour une notation de  $\frac{1}{2}$ , ce classement signifie que l'atteinte est comprise entre  $\frac{1}{4}$  et la moitié de  
35 l'organe cible; pour  $\frac{3}{4}$ , cette notation signifie que l'atteinte est supérieure à  $\frac{1}{2}$  et inférieure à  $\frac{3}{4}$ ; pour 1, elle signifie que l'atteinte est supérieure à  $\frac{3}{4}$ .

5 Une première catégorie d'organes cibles est classée selon cette typologie. Elle comprend les yeux, le nez, le pharynx, le larynx et la peau.

Pour le poumon, la classification se fait selon les résultats d'une exploration fonctionnelle respiratoire avec des chiffres exprimés en pourcentage par rapport à la valeur normale (selon une classification internationale tenant compte en particulier de l'âge et de la taille).

Les patients sont suivis avec visite au moins à 2 mois, à 8 mois, à 12 mois ,à 24 mois. L'évolution des thérapeutiques prises et le nombre d'unités prises sont analysés.

Le tableau I ci-dessous donne une claire indication des résultats très positifs obtenus après environ 8 mois de traitement. On constate une nette amélioration de l'état pathologique des patients avec un score clinique total de gravité passant en moyenne d'un indice 9,56 à un indice 2,47 et un écart-moyen évoluant de 1,15 à 0,53 confirmant l'efficacité du traitement sur toutes les classes d'âge et de sexe des patients. La moyenne du nombre d'organes cibles atteints passe de 3,69 à 1,73 tandis que l'écart moyen des nombres d'organes cible atteints est réduit de 0,49 à 0,41.

30

Tableau I

| Référence Patient | Sexe | Date de Naissance | DATE DE CONSULTATION INITIALE | Nb de TESTS + | Consultation initiale      |                      | 3ème consultation après 8 mois de traitement |                      |
|-------------------|------|-------------------|-------------------------------|---------------|----------------------------|----------------------|--|----------------------|
|                   |      |                   |                               |               | Nb organes Cibles atteints | Score clinique total | Nb organes Cibles atteints                   | Score clinique total |
| 1                 | M    | 1964              | 1996                          | 3             | 3                          | 7                    | 2  | 2                    |
| 2                 | F    | 1936              | 2000                          | 4             | 3                          | 6                    | 1  | 2                    |
| 3                 | F    | 1944              | 1993                          | 8             | 4                          | 10                   | 2  | 2                    |
| 4                 | F    | 1974              | 1997                          | 8             | 4                          | 9                    | 1  | 3                    |

|                      |      |                      |                                     |                     | Consultation<br>initiale            |                            | 3ème<br>consultation<br>après 8 mois de<br>traitement |                            |
|----------------------|------|----------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|
| Référence<br>Patient | Sexe | Date de<br>Naissance | DATE DE<br>CONSULTATION<br>INITIALE | Nb de<br>TESTS<br>+ | Nb<br>organes<br>Cibles<br>atteints | Score<br>clinique<br>total | Nb<br>organes<br>Cibles<br>atteints                   | Score<br>clinique<br>total |
| 5                    | F    | 1950                 | 1997                                | 8                   | 4                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 6                    | M    | 1960                 | 1997                                | 7                   | 4                                   | 8                          | 1   | 2                          |
| 7                    | F    | 1944                 | 1996                                | 4                   | 3                                   | 6                          | 2   | 2                          |
| 8                    | F    | 1963                 | 1993                                | 4                   | 5                                   | 10                         | 1   | 2                          |
| 9                    | M    | 1988                 | 1993                                | 7                   | 4                                   | 8                          | 2   | 2                          |
| 10                   | M    | 1991                 | 1993                                | 3                   | 4                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 11                   | M    | 1971                 | 2000                                | 6                   | 3                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 12                   | M    | 1948                 | 2000                                | 3                   | 4                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 13                   | M    | 1929                 | 2000                                | 3                   | 3                                   | 7                          | 2   | 2                          |
| 14                   | M    | 1953                 | 1999                                | 5                   | 4                                   | 9                          | 1   | 1                          |
| 15                   | F    | 1932                 | 1994                                | 10                  | 4                                   | 10                         | 1   | 2                          |
| 16                   | F    | 1934                 | 1996                                | 8                   | 6                                   | 11                         | 2   | 2                          |
| 17                   | F    | 1982                 | 1993                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 18                   | F    | 1968                 | 1994                                | 4                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 19                   | M    | 1996                 | 1996                                | 4                   | 4                                   | 10                         | 1   | 3                          |
| 20                   | F    | 1991                 | 1997                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |
| 21                   | F    | 1990                 | 1996                                | 7                   | 3                                   | 8                          | 1   | 2                          |
| 22                   | F    | 1949                 | 2000                                | 4                   | 4                                   | 8                          | 2   | 3                          |
| 23                   | M    | 1995                 | 2000                                | 3                   | 2                                   | 6                          | 1   | 2                          |
| 24                   | F    | 1961                 | 1994                                | 8                   | 3                                   | 8                          | 1   | 2                          |
| 25                   | M    | 1987                 | 1994                                | 7                   | 4                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 26                   | F    | 1991                 | 1995                                | 8                   | 3                                   | 8                          | 1   | 2                          |
| 27                   | M    | 1967                 | 1994                                | 7                   | 3                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 28                   | M    | 1989                 | 1994                                | 7                   | 4                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 29                   | M    | 1947                 | 1999                                | 5                   | 4                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 30                   | F    | 1920                 | 1999                                | 2                   | 3                                   | 8                          | 1   | 2                          |
| 31                   | F    | 1963                 | 1997                                | 6                   | 4                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 32                   | M    | 1979                 | 1998                                | 4                   | 4                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 33                   | F    | 1983                 | 2000                                | 3                   | 3                                   | 8                          | 2   | 2                          |
| 34                   | M    | 1996                 | 1999                                | 7                   | 4                                   | 8                          | 2   | 2                          |
| 35                   | F    | 1946                 | 1995                                | 7                   | 3                                   | 8                          | 2   | 3                          |
| 36                   | F    | 1958                 | 1995                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 37                   | F    | 1946                 | 1997                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 2   | 2                          |
| 38                   | F    | 1965                 | 1993                                | 3                   | 3                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 39                   | M    | 1973                 | 2000                                | 7                   | 4                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 40                   | M    | 1957                 | 1995                                | 5                   | 4                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 41                   | F    | 1942                 | 1995                                | 8                   | 4                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 42                   | F    | 1933                 | 1999                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 1   | 3                          |
| 43                   | F    | 1959                 | 1999                                | 4                   | 3                                   | 8                          | 2   | 3                          |
| 44                   | F    | 1965                 | 1999                                | 3                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 45                   | F    | 1944                 | 1999                                | 3                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |

|                      |      |                      |                                     |                     | Consultation<br>initiale            |                            | 3ème<br>consultation<br>après 8 mois de<br>traitement |                            |
|----------------------|------|----------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|
| Référence<br>Patient | Sexe | Date de<br>Naissance | DATE DE<br>CONSULTATION<br>INITIALE | Nb de<br>TESTS<br>+ | Nb<br>organes<br>Cibles<br>atteints | Score<br>clinique<br>total | Nb<br>organes<br>Cibles<br>atteints                   | Score<br>clinique<br>total |
| 46                   | F    | 1942                 | 1996                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 1   | 3                          |
| 47                   | F    | 1948                 | 1997                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 48                   | F    | 1963                 | 1999                                | 4                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 49                   | M    | 1981                 | 1999                                | 5                   | 4                                   | 12                         | 2   | 2                          |
| 50                   | M    | 1995                 | 2000                                | 5                   | 4                                   | 12                         | 2   | 2                          |
| 51                   | M    | 1989                 | 1999                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 52                   | M    | 1997                 | 1998                                | 4                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |
| 53                   | F    | 1997                 | 1998                                | 5                   | 4                                   | 9                          | 1   | 3                          |
| 54                   | F    | 1995                 | 1997                                | 4                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |
| 55                   | F    | 1984                 | 1993                                | 3                   | 3                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 56                   | M    | 1969                 | 1996                                | 10                  | 4                                   | 12                         | 2   | 3                          |
| 57                   | M    | 1951                 | 1996                                | 11                  | 4                                   | 11                         | 2   | 2                          |
| 58                   | M    | 1992                 | 1997                                | 5                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 59                   | M    | 1975                 | 1994                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 1   | 2                          |
| 60                   | M    | 1977                 | 2000                                | 5                   | 4                                   | 12                         | 2   | 3                          |
| 61                   | M    | 1989                 | 1993                                | 5                   | 4                                   | 12                         | 2   | 3                          |
| 62                   | M    | 1994                 | 1998                                | 8                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 63                   | F    | 1993                 | 1998                                | 7                   | 4                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 64                   | F    | 1988                 | 1993                                | 3                   | 3                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 65                   | F    | 1940                 | 1999                                | 4                   | 4                                   | 11                         | 2   | 2                          |
| 72                   | F    | 1951                 | 2000                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 73                   | F    | 1956                 | 1999                                | 5                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 74                   | M    | 1982                 | 1994                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 75                   | F    | 1944                 | 1998                                | 3                   | 4                                   | 12                         | 2   | 2                          |
| 76                   | F    | 1992                 | 1997                                | 7                   | 3                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 77                   | M    | 1997                 | 1993                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 1   | 3                          |
| 78                   | F    | 1955                 | 1997                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |
| 79                   | F    | 1996                 | 1999                                | 4                   | 3                                   | 8                          | 2   | 3                          |
| 80                   | F    | 1936                 | 1993                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 1   | 2                          |
| 81                   | M    | 1949                 | 1998                                | 5                   | 3                                   | 10                         | 2   | 2                          |
| 82                   | M    | 1966                 | 1993                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 83                   | F    | 1963                 | 2000                                | 5                   | 4                                   | 10                         | 1   | 2                          |
| 84                   | F    | 1954                 | 1993                                | 5                   | 4                                   | 11                         | 2   | 2                          |
| 85                   | F    | 1995                 | 2000                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 86                   | M    | 1988                 | 1994                                | 6                   | 3                                   | 8                          | 2   | 2                          |
| 87                   | F    | 1969                 | 1997                                | 6                   | 4                                   | 9                          | 2   | 3                          |
| 88                   | M    | 1963                 | 1993                                | 5                   | 4                                   | 9                          | 2   | 2                          |
| 89                   | M    | 1994                 | 1998                                | 7                   | 4                                   | 10                         | 1   | 3                          |
| 90                   | F    | 1992                 | 1997                                | 6                   | 3                                   | 9                          | 3   | 3                          |
| 91                   | M    | 1988                 | 1999                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 92                   | M    | 1955                 | 1993                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |

|                      |      |                      |                                     |                     | Consultation<br>initiale            |                            | 3ème<br>consultation<br>après 8 mois de<br>traitement |                            |
|----------------------|------|----------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|
| Référence<br>Patient | Sexe | Date de<br>Naissance | DATE DE<br>CONSULTATION<br>INITIALE | Nb de<br>TESTS<br>+ | Nb<br>organes<br>Cibles<br>atteints | Score<br>clinique<br>total | Nb<br>organes<br>Cibles<br>atteints                   | Score<br>clinique<br>total |
| 93                   | M    | 1944                 | 1996                                | 7                   | 4                                   | 13                         | 2   | 3                          |
| 94                   | M    | 1986                 | 1994                                | 6                   | 4                                   | 12                         | 2   | 3                          |
| 95                   | M    | 1954                 | 1996                                | 6                   | 4                                   | 11                         | 2   | 3                          |
| 96                   | F    | 1989                 | 1993                                | 6                   | 4                                   | 12                         | 2   | 2                          |
| 97                   | M    | 1965                 | 1995                                | 6                   | 3                                   | 8                          | 2   | 3                          |
| 98                   | M    | 1986                 | 1994                                | 4                   | 3                                   | 9                          | 2   | 4                          |
| 99                   | F    | 1956                 | 1995                                | 4                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |
| 100                  | F    | 1944                 | 1993                                | 2                   | 3                                   | 9                          | 1   | 3                          |
| 101                  | F    | 1995                 | 1998                                | 5                   | 3                                   | 9                          | 2   | 4                          |
| 102                  | M    | 1960                 | 1996                                | 3                   | 3                                   | 8                          | 2   | 3                          |
| 103                  | F    | 1928                 | 1995                                | 6                   | 4                                   | 10                         | 2   | 3                          |

5

Le Tableau II ci-dessous montre la moyenne des scores cliniques ainsi que l'écart moyen des scores obtenus.

10

Tableau II

|                              |  |  | VISITE<br>INITIALE | VISITE A<br>8 MOIS |
|------------------------------|--|--|--------------------|--------------------|
| MOYENNE DES SCORES CLINIQUES |  |  | 9,56               | 2,47               |
| ECART-MOYEN DES SCORES       |  |  | 1,15               | 0,53               |

15

Le Tableau III ci-après illustre la moyenne du nombre d'organes cibles atteints ainsi que l'écart moyen du nombre d'organes cibles atteints.

20

Tableau III

|  |  |  | VISITE<br>INITIALE | VISITE A<br>8 MOIS |
|--|--|--|--------------------|--------------------|
| MOYENNE DU NB D'ORGANES CIBLE ATTEINTS |  |  | 3,69               | 1,73               |
| ECART-MOYEN DU NB D'O.C. ATTEINTS      |  |  | 0,49               | 0,41               |

25

5

## REVENDEICATIONS

10

1) Composition pharmaceutique anti-allergique caractérisée en ce qu'elle comprend (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistaminique, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, permettant la libération des peptides et des autres substances chimiques d'une manière autonome au niveau galénique.

15

2) Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immune.

20

3) Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'allergène est un antigène majeur de *D. Ptérynyssinus* et/ou *D. Farinae*.

25

4) Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'allergène est une cystine protéase.

30

5) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique d'une cystine protéase.

35

6) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique



5 d'une cystine protéase dont la séquence en acides aminés  
est choisie parmi SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2 dans la  
liste de séquences en annexe.

10 7) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce que l'allergène est un peptide ou un mélange de  
peptides choisi dans le groupe comprenant les peptides de  
séquences SEQ ID NO : 3, SEQ ID NO : 4, SEQ ID NO : 5  
dans la liste de séquences en annexe.

15 8) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce que le composé anti-histaminique est choisi dans le  
groupe comprenant: la bromphéniramine, la cétirizine, la  
20 féxofénadine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine,  
la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la  
méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine,  
l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la  
buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

25 9) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce qu'elle comprend une quantité d'allergène de  
l'ordre de 1 à 1500  $\mu$ g.

30 10) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
en ce qu'elle comprend une quantité de composé anti-  
histaminique de 1 à 2000 mg.

35 11) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, caractérisée

5 en ce qu'elle comprend un inhibiteur de la synthèse d'histamine.

12) Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend une  
10 quantité d'inhibiteur de la synthèse d'histamine comprise entre 1 et 2000 mg.

13) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée  
15 en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

20 14) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la  
25 liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

30 15) Composition pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant  
35 de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

5

10

16) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

15

20

17) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou 16, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

25

30

18) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 17 caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

35

19) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'ARN permettant le codage de la protéine majeure de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

5

20) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle permet le switch TH2/TH1 et la réduction de la réaction allergique à la fois sur la phase amont (synthèse d'Ig E) et sur la phase aval (synthèse et libération d'histamine).

10

15

21) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme de patch transcutané pour permettre un meilleur accès des allergènes utilisés et/ou leurs épitopes aux cellules présentatrices d'antigène.

20

22) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité d'allergènes de 10 à 100  $\mu$ g et une composition antihistaminique contenant une quantité de 5 à 200 mg de produit antihistaminique.

25

23) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme mucosale, collyre, spray nasal ou bronchique.

30

24) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme galénique à délitement programmé en mucosale ou sub-linguale et secondairement *per os*.

35

5                    25) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la  
prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique.

10                   26) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou a la  
prévention de l'asthme allergique, de la rhinite  
allergique de l'eczéma atopique et allergique

15                   27) Composition pharmaceutique selon l'une  
quelconque des revendications précédentes, pour la  
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la  
prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du  
20                   nourrisson et de l'adulte

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; ANTIALIS

&lt;120&gt; Composition pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins un allergene et au moins un compose antihistaminique.

&lt;130&gt; B112812-antialis

&lt;140&gt; FR2001-xxxxxx

&lt;141&gt; 2001-03-30

&lt;160&gt; 7

&lt;170&gt; PatentIn version 3.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 666

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Dermatophagoides pteronyssinus

&lt;400&gt; 1

actaacgcct gcagtatcaa tggaaatgct ccagctgaaa tcgatttgcg acaaatgcga 60

actgtcactc ccattcgtat gcaaggaggc tgtggttcat gttgggcttt ctctgggtgtt 120

gccgcaactg aatcagctta ttgggtcac cgtaatcaat cattggatct tgctgaacaa 180

gaattagtcg attgtgcttc ccaacacggg tgctatgggtg ataccattcc acgtgggtatt 240

gaatacatcc aacataatgg tgcgtccaa gaaagctact atcgatacgt tgcacgagaa 300

caatcatgcc gaccacaaa tgcacaacgt ttcggtatct caaactattg ccaaatttac 360

ccaccaaagc caaacaacaa tcgtgaagct ttggtcaca cccacagcgc tattgccgtc 420

attattggca tcaaagattt agacgcattc cgtcattatg atggccgaac aatcattcaa 480

cgcgataatg gttaccaacc aaactatcac gctgtcaaca ttgttggtta cagtaacgca 540

caaggtgtcg attattggat cgtacgaaac agttgggata ccaattgggg tgataatggt 600

tacgggtatt ttgctgcaa catcgatttg atgatgattg aagaatatcc atatgtgtc 660

attctc

666

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 222

<212> PRT

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(222)

<223> Séquence peptidique cystine protéase.

<400> 2

Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu  
1            5            10            15

Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly  
20            25            30

Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu  
35            40            45

Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp  
50            55            60

Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile  
65            70            75            80

Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr  
85            90            95

Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly  
100            105            110

Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg  
115            120            125

Glu Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile  
130            135            140

Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln  
145            150            155            160

Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val Gly  
165            170            175

Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp  
180            185            190

Asp Thr Asn Trp Gly Asp Asn Gly Tyr Gly Tyr Phe Ala Ala Asn Ile  
195            200            205

Asp Leu Met Met Ile Glu Glu Tyr Pro Tyr Val Val Ile Leu  
210 215 220

<210> 3  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus  
  
<220>  
<221> PEPTIDE  
<222> (1)..(10)  
<223> Comporte epitope de cystine protease.

<400> 3

Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Asn  
1 5 10

<210> 4  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus  
  
<220>  
<221> peptide  
<222> (1)..(10)  
<223> Comporte epitope cystine protaese.

<400> 4

Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val  
1 5 10

<210> 5  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus  
  
<220>  
<221> peptide  
<222> (1)..(9)  
<223> Comporte epitope cystine protease.

<400> 5



Trp Thr Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr  
1 5

<210> 6  
<211> 9  
<212> DNA  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>  
<221> amorce  
<222> (1)..(9)

<400> 6  
gcggcggcg 9

<210> 7  
<211> 12  
<212> DNA  
<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>  
<221> amorce  
<222> (1)..(12)

<400> 7  
tgagcggcgg cg 12

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**